

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-185291

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 501/06

識別記号

庁内整理番号  
7169-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)11月15日

発明の数 1  
審査請求 有

(全 5 頁)

⑮ 新しいシリル化剤を利用したセファロスポリ  
ン化合物の製造方法

⑯ 特 願 昭56-190944

⑰ 出 願 昭56(1981)11月30日

優先権主張 ⑱ 1981年5月9日 ⑲ 韓国(KR)

⑳ 81-1606

㉑ 発 明 者 チョイ・セオン・ヨン

韓国ソウル・カンナム・ク・バ  
ンポートン・シンバンポアパー  
トメント6トン-507ホ

㉒ 出 願 人 東信製薬株式会社

韓国ソウル特別市麻浦区西橋洞  
355-2

㉓ 代 理 人 弁理士 小島庸和

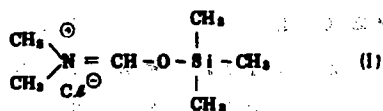
明 細 書

1 発明の名称

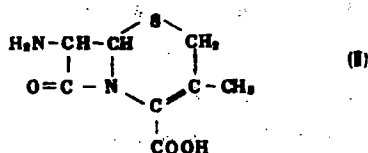
新しいシリル化剤を利用したセファロス  
ポリン化合物の製造方法

2 特許請求の範囲

一般式(I) :

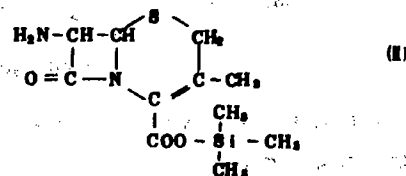


で表わされる新しいシリル化剤、N,N-ジメチ  
ル・トリメチルシリルホルマミジニウムクロラ  
イドを使用して、次式(II) :

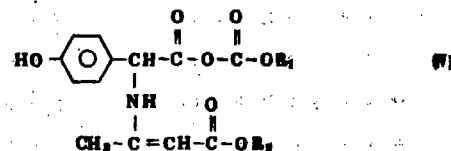


で表わされる7-アミノデスアセトキシセファ

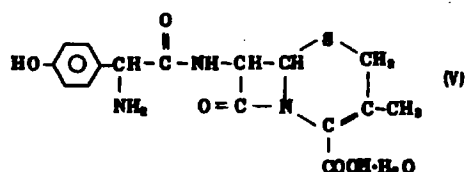
ロスポラン酸をシリル化して一般式(III) :



で示される、その酸のトリメチルシリルエステ  
ルを生成せしめついで一般式(IV) :



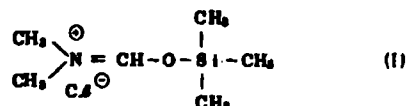
(ただし、B<sub>1</sub>およびB<sub>2</sub>は低級アルキル基である)  
で表わされる混合酸無水物と反応させることに  
より該化合物をアシル化した後にシリル化す  
ることを特徴とする、一般式(V) :



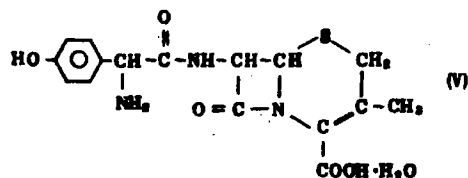
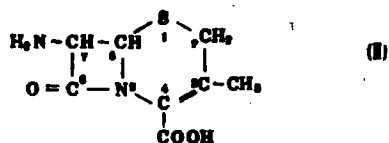
で表わされるセファロスポリン化合物の製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式(I)：



で表わされる、新しいシリル化剤、N,N-ジメチル・トリメチルシリルホルマミジニウムクロライドを使用して次式(II)：

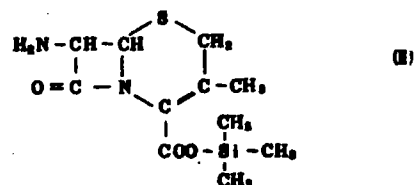


で表わされるセファロスポリン化合物の製造方法に関するものである。

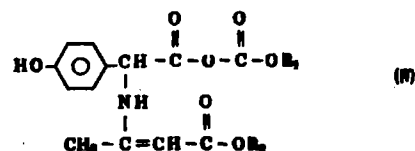
従来セファロスポリン抗生物質を製造するには種々の公知の方法があるが、その中の代表的な幾つかの例を示せば7-アミノデサアセトキシセファロsporin酸または7-アミノセファロsporin酸にヘキサメチルジシラザンを用いてシリル化させる方法あるいはビス・トリメチルシリル尿素またはビス・トリメチルシリルアセトアジドを用いてシリル化させる方法があり、これらがもつばら用いられてきた。

これらの方法はしかしながら、いずれも高価なシリル化剤を用いる必要があり、しかも高温度の条件下に高沸点溶液を用いて連続操作を行うので、7-アミノデサアセトキシセファロス

ポラン酸をシリル化して一般式(II)：



で示される、その酸のトリメチルシリルエステルを生成せしめ、ついで一般式(III)：



〔ただし、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は低級アルキル基である〕で表わされる混合酸無水物と反応させることにより該化合物をアシル化した後に脱シリル化することを特徴とする、一般式(IV)：

ポラン酸が分解する傾向があり、また反応後、反応溶液を新しく取換えるための余分な操作が必要になるなど懸点があり、製品原価の上昇を免れることができなかった。

上記の方法とは別に、シリル化剤としてトリメチルクロロシランを用いてシリル化させる方法もあるが、この方法ではトリエチルアミンなどの有機塩基を使用しなければならないし、さらになお一層過酷な反応条件も必要となり、しかもシリル化率は期待しうるほど反応性が見られないので利点があるとはいえない。

本発明では上述の従来公知の方法に見られるような懸点のすべてを克服し、過歩、改良した技術的方法を新しく提供するために、シリル化剤として新しく一般式(II)で表わされるN,N-ジメチル・トリメチルシリルホルマミジニウムクロライドを利用することを意図するものである。本発明のこの新規なシリル化剤を使用すれば、極性溶液中で20~50℃の反応温度において極めて容易に7-アミノデサアセトキシセファロス

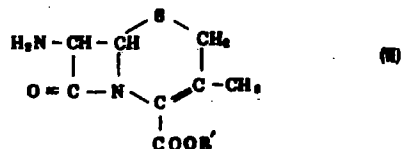
酸や7-アミノセファロスポラン酸をシリル化することができる。

今参考のためにセファロスポリン化合物の製造に関する公知の技術について記述すると、米国特許3985741号では7-アミノデスアセトキシセファロスポラン酸を水とアセトン溶液中にトリエチルアミンとともに溶解させた後、D-N-(2-メトキシカルボニル-1-メチルピニル)-α-アミノ-α-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸ナトリウムと反応させセファロスポリン化合物を低収率で得ている。英国特許第1240687号では7-アミノデスアセトキシセファロスポラン酸を炭酸ナトリウム水溶液に溶解した後、得られるそのナトリウム塩を、D-(-)-α-(p-ヒドロキシフェニル)-α-(1-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸の2,6-ルチジン塩をアルキルハロホルムレートと反応して得られる酸無水物でアシル化することにより該塩するセファロスポリン化合物を製造している。しかしこの方法はアシル化工程が複雑

なために製造条件が不利であり、収得率は低くなる。

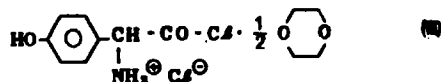
さらに米国特許第4160863号では7-アミノデスアセトキシセファロスポラン酸をヘキサメチルジシラゼンを使用してシリル化し、D-p-ヒドロキシフェニルグリシルクロライド塩酸ヘミジオキサンと反応させてセファロスポリン化合物を製造する例が報告されている。

これらの技術では、いずれも7-アミノデスアセトキシセファロスポラン酸を次の一般式(II)：

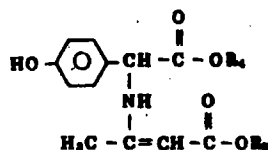


(ただしRはアルカリ金属Na, K, またはR<sub>4</sub>NH<sub>4</sub>、  
(ただしR<sub>4</sub>は低級アルキル基である) または  
-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>である)  
の如く、その無機塩としてカルボキシル基を保

護するか、有機アミンと結合させて有機アミン塩とし、あるいはシリル化剤であるヘキサメチルジシラゼン、ビス-トリメチルシリルアセトアミド、ビス-トリメチルシリル尿素または有機アミン存在の下でのトリメチルクロロシランとの反応によりシリル化してカルボキシル基を保護した後、一般式(III)



および一般式(IV)



(ただしR<sub>4</sub>はアルカリ金属NaまたはKであり、  
R<sub>4</sub>はメチルまたはエチル基である)

で表わされるp-ヒドロキシフェニルグリシンの活性化体と反応させ該塩するセファロスポリ

ン化合物を製造するものであつた。

本発明では7-アミノデスアセトキシセファロスポラン酸を新規なシリル化剤 N,N-ジメチル-トリメチルシリルホルマミジニウムクロライドを使用し20~50℃で塩性溶液中で反応させると容易にシリル化することができるからかくして得られた一般式(II)として先に示したシリル化物を一般式(III)として同じく先に示した酸無水物と反応させてアシル化し、次に加水分解してシリル基及びアミノ基の保護基を除き、得られる粗製物をさらに有機溶液中で精製することにより、一般式(IV)で表わされる目的化合物を高収率かつ高純度で得ることができる。

次に本発明の方法をさらに詳しく説明するために実施例を示す。

#### 実施例 1

100mlのアセトニトリル中に3.65グラム(0.02モル)のN,N-ジメチル-トリメチルシリルホルマミジニウムクロライドを溶かした溶液に2.0グラム(0.095モル)の7-アミノデ

スアセトキシセフアロスポラン酸を加えて徐々に温度を上げ最高50℃を維持しつつ攪拌を続けるとシリル化が進行し溶液は清澄となる。

上記溶液は0℃に冷却しておく一方、別の反応容器に500ccのアセトニトリルと100ccのN,N-ジメチルホルムアミドを入れ、これに10ccのN,N-ジメチルベンジルアミンを加えて-30℃に冷却した後、13ccのエチルクロロホルメートを加える。これにつづいて速に35グラムのD-N-(2-エトキシカルボニル-1-メチルビニル)-α-アミノ-α-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸を加えて反応させる。30分間同一温度で攪拌をつづけた後、前記の冷却しておいたシリル化7-アミノデスアセトキシセフアロスポラン酸溶液を、低温-30℃を維持しつつ1時間に亘つて加え、さらにピリジンを徐々に加えpHを5~6に調節する。同一温度でさらに2時間反応させ水を加えると清澄な溶液となるのでなお1時間攪拌後300ccのアセトニトリルを添加し以後一晩攪

拌する。沈殿生成物を濾過し、アセトニトリルで洗つてから65%アセトニトリル水溶液中に分散させ20~30℃で30分間攪拌後濾過して乾燥すれば目的化合物7-(D-α-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセタミド)-デスアセトキシセフアロスポラン酸25グラムが得られる。

このものは薄層クロマトグラフィ(Rf=0.28, シリカゲル60被覆板)および化学分析(含量93.0mg/eq, 水分4.5%, 酸度4.8, 比旋光度+16.1°(1%, H<sub>2</sub>O), 酸含量99.4%, 塩基含量99.6%)により目的化合物であることが確認された。

#### 実施例2

実施例1と同様の操作により、32グラムのD-N-(2-メトキシカルボニル-1-メチルビニル)-α-アミノ-α-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸ナトリウムを使用して目的化合物24グラムを得た。その分析結果は実施例1と同じであつた。

#### 実施例3

500ccの容器に35グラムのD-N-(2-エトキシカルボニル-1-メチルビニル)-α-アミノ-α-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸ナトリウムをとり、250ccのN,N-ジメチルアセトアミドを加えて徐々に冷却し、-10℃になつたときこの温度を維持しつつ、100ccのN,N-ジエチルベンジルアミンと19グラムの1-ブトキシカルボニルクロライドを加えて同一温度下1時間半の間反応させる。

別に他の500ccの容器に20グラムの7-アミノデスアセトキシセフアロスポラン酸をとり、100ccのN,N-ジメチルアセトアミド及び本発明の新しいシリル化剤たるN,N-ジメチル-トリメチルシリルホルマミジニウムクロライド37グラムを加えて徐々に加温し50℃以下の温度で溶解させる。これを冷却した後、先に反応させて得た混合酸無水物の冷却溶液に温度を加え、-10℃にて2時間攪拌を続ける。この間適当な有機アミン(ピリジン、トリエ

ルアミン、ジエチルアミン、ルチジンまたはピュリンなど)を使用して反応液のpHを6~7に調節する。

反応調節後100ccの水を加えて一夜攪拌を続けると目的化合物が粗製結晶状生成物として析出する。これを濾過してアセトニトリルで洗い、乾燥すると35グラムの生成物が得られる。

本生成物中の目的化合物の含有量は80%であつた。

#### 実施例4

前記実施例3で得られた粗製生成物の結晶を100ccの水及び200ccのアセトニトリルでスラリー化し、温度を30~40℃に温めて希塩酸を徐々に加えると清澄な溶液となる。この溶液を加圧濾過して不溶物を除去し、温度を40~50℃に維持しながらジエチルアミンを少しずつ適当に加える。沈殿が析出するからさらに2時間室温下に攪拌を続けた後濾過し洗浄し、乾燥すれば目的化合物28グラムを得る。化合物の同定結果は実施例1の結果と完全に一

致した。

特開昭57-185291(5)

特許出願人 東信製薬株式会社

代理人 弁護士 小 島 廣 和